



**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

Applicant : Jenn-Tsang HWANG et al. Confirmation No: 5547  
Appl. No. : 10/748,191  
Filed : December 31, 2003  
Title : COMPOUND AND DERIVATIVE OF GABAPENTIN  
  
TC/A.U. : 1654  
Examiner : T. S. Heard  
  
Docket No.: : HWAN3031/REF  
Customer No: : 23364

**COMPLETION OF CLAIM FOR PRIORITY**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

Applicants hereby submit the official certified copy of priority document number 091138154 in connection with the above identified application, benefit of which is claimed in the declaration of this application. The Examiner is most respectfully requested to acknowledge receipt of this certified copy in the next Official Action.

Respectfully submitted,

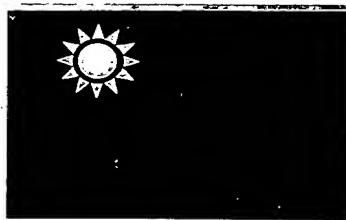
BACON & THOMAS, PLLC

By: Richard E. Fichter  
Richard E. Fichter  
Registration No. 26,382

625 Slaters Lane, 4<sup>th</sup> Fl.  
Alexandria, Virginia 22314  
Phone: (703) 683-0500  
Facsimile: (703) 683-1080

REF:kdd  
Completion of Claim for Priority.wpd

December 3, 2004



中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE  
MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS  
REPUBLIC OF CHINA

茲證明所附文件，係本局存檔中原申請案的副本，正確無訛，  
其申請資料如下：

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this  
office of the application as originally filed which is identified hereunder

申請 日：西元 2002 年 12 月 31 日  
Application Date

申請 案 號：091138154  
Application No.

申請 人：財團法人工業技術研究院  
Applicant(s)

局 長  
Director General

蔡 練 生

發文日期：西元 2003 年 3 月  
Issue Date

CERTIFIED COPY OF  
PRIORITY DOCUMENT

發文字號：09220229030  
Serial No.

BEST AVAILABLE COPY

# 發明專利說明書

(填寫本書件時請先行詳閱申請書後之申請須知，作※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 91138154 ※IPC分類： \_\_\_\_\_

※ 申請日期： 91.12 31

## 壹、發明名稱

(中文) Gabapentin 之衍生物

(英文) \_\_\_\_\_

## 貳、發明人 (共 4 人)

發明人 1 (如發明人超過一人，請填說明書發明人續頁)

姓名：(中文) 黃振倉

(英文) Hwang, Jenn-Tsang

住居所地址：(中文) 新竹市金城一路 125 巷 26 號 3 樓之 2

(英文) 3Fl.-2, No. 26, Lane 125, Jincheng 1st Rd., Hsinchu, Taiwan, R. O. C.

國籍：(中文) 中華民國 (英文) R. O. C.

## 參、申請人 (共 1 人)

申請人 1 (如發明人超過一人，請填說明書申請人續頁)

姓名或名稱：(中文) 財團法人工業技術研究院

(英文) Industrial Technology Research Institute

住居所或營業所地址：(中文) 新竹縣竹東鎮中興路四段一九五號

(英文) No. 195, Sec. 4, Chung Hsing Rd., Chutung, Hsinchu

國籍：(中文) 中華民國 (英文) R. O. C.

代表人：(中文) 翁政義

(英文) Cheng-I Weng

☐ 續發明人或申請人續頁 (發明人或申請人欄位不敷使用時，請註記並使用續頁)

BEST AVAILABLE COPY

發明人 2

姓名：(中文) 張幼龍

(英文) Chang, Yu-Long

住居所地址：(中文) 新竹市學府路 347 號

(英文) No. 347, Shiuefu Rd., Hsinchu, Taiwan, R. O. C.

國籍：(中文) 中華民國

(英文) R. O. C.

發明人 3

姓名：(中文) 姚瓊良

(英文) Yao, Chung-Niang

住居所地址：(中文) 新竹市磐石里文雅街 118 巷 24 號 1 樓

(英文) 1Fl., No. 24, Lane 118, Wenya St., Hsinchu, Taiwan, R. O. C.

國籍：(中文) 中華民國

(英文) R. O. C.

發明人 4

姓名：(中文) 黃崇雄

(英文) Chrong-Shiong Ken Hwang

住居所地址：(中文) 新竹市綠水里博愛街 22 巷 5 號 5 樓

(英文) 5Fl., No. 5, Lane 22, Boai St., Hsinchu, Taiwan, R. O. C.

國籍：(中文) 中華民國

(英文) R. O. C.

發明人 5

姓名：(中文)

(英文)

住居所地址：(中文)

(英文)

國籍：(中文)

(英文)

發明人 6

姓名：(中文)

(英文)

住居所地址：(中文)

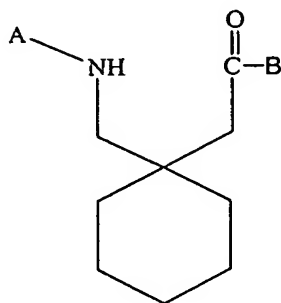
(英文)

國籍：(中文)

(英文)

## 肆、中文發明摘要

本發明係有關於一種如式(I)之化合物：



(I)

其中 A 為  $-R_2-N(R_3R_4)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$

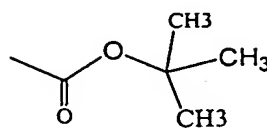
或  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ ，其中 Ar 為有取代或未取代之苯基，  
m 為 0-4 之整數，Het 為有取代或未取代之 4-8 員雜  
環，n 為 0-4 之整數；

## 伍、英文發明摘要

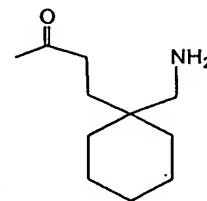
BEST AVAILABLE COPY

#### 肆、中文發明摘要

$R_3$ 及 $R_4$ 分別獨立地為-H、

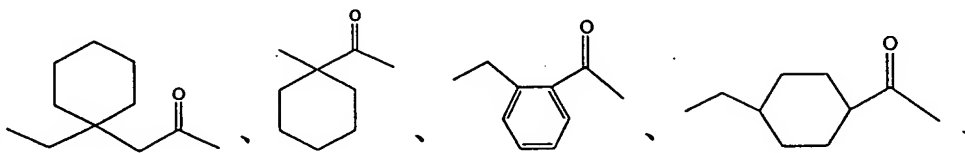


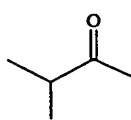
、或



；

$R_2$ 為

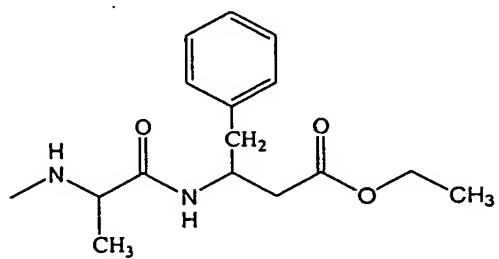


或  , 其中 X 為  $-(CH_2)_y-Ar'$ 、 $-R_6$ 、或  $-(CH_2)_z-Het'$ ，其中  $Ar'$  為有取代或未取代之苯基， $y$  為 0-2 之整數， $R_6$  為有取代或未取代之  $C_1-C_{10}$  之直鏈或具側鏈烷基， $z$  為 0-2 之整數， $Het'$  為 6 至 12 員

#### 伍、英文發明摘要

BEST AVAILABLE COPY

#### 肆、中文發明摘要



雜環；B 為  $-OR_1$  或  
或  $C_2-C_5$  之烷基。

，其中  $R_1$  為  $-H$

#### 伍、英文發明摘要

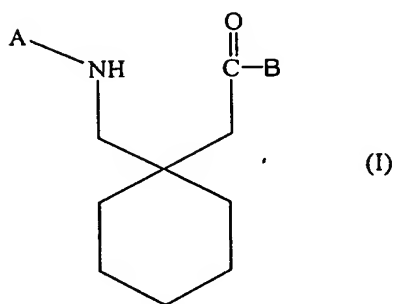
BEST AVAILABLE COPY

陸、(一)、本案指定代表圖爲：圖 1

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：

- |   |     |   |       |   |      |
|---|-----|---|-------|---|------|
| 1 | 培養格 | 2 | 外層    | 3 | 單層細胞 |
| 4 | 過濾層 | 5 | 培養格基底 |   |      |

柒、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式



BEST AVAILABLE COPY



## 捌、聲明事項

☐ 本案係符合專利法第二十條第一項第一款但書或第二款但書規定之期間，其日期為：\_\_\_\_\_

☐ 本案已向下列國家（地區）申請專利，申請日期及案號資料如下：

【格式請依：申請國家（地區）；申請日期；申請案號 順序註記】

1. 無 \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

☐ 主張專利法第二十四條第一項優先權：

【格式請依：受理國家（地區）；日期；案號 順序註記】

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_
7. \_\_\_\_\_
8. \_\_\_\_\_
9. \_\_\_\_\_
10. \_\_\_\_\_

☐ 主張專利法第二十五條之一第一項優先權：

【格式請依：申請日；申請案號 順序註記】

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

☐ 主張專利法第二十六條微生物：

☐ 國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

☐ 國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

☐ 熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

## 玖、發明說明

(發明說明應敘明：發明所屬之技術領域、先前技術、內容、實施方式及圖式簡單說明)

### 一、發明所屬之技術領域

本發明係關於 Gabapentin 之衍生物。

### 二、先前技術

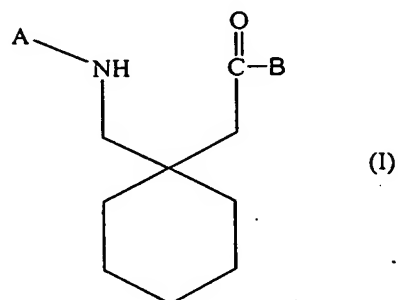
Gabapentin 具有治療癲癇及疼痛症狀的功效，全世界銷售金額於 2001 年達到 14.7 億美金，惟此藥物其口服生體可用率不高，因此要達到預期的療效必須每日服用三次，劑量從 900mg 到 4800mg，服用的劑量愈多，其吸收效率並未相對地提高，而且無法利用劑型的改變達到增加口服生體可用率的要求，因此若能設計利用前驅藥物的理念將 Gabapentin 製成可增加口服生體可用率之前驅藥物，將服用劑量降低，達到每日服用一次，對於病人之方便性將會大幅增加。

先前曾有利用 20 種天然胺基酸及 cyclic amino acid(Gabapentin)形成衍生物，以增加藥物在體內停留時間的方法，而其達成之手段係利用化學合成的方法，描述合成之途徑，唯對於所設計合成之衍生物未進行相關試驗，証明其功效。

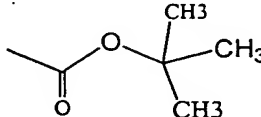
### 三、發明內容

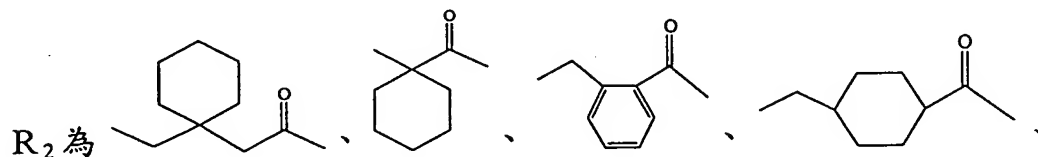
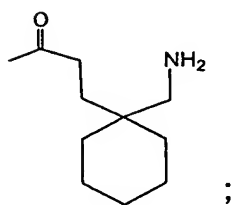
本發明之主要目的係在提供一種 Gabapentin 之衍生物，俾能成為 Gabapentin 之前驅藥，增加其在活體內之生體可利用率。

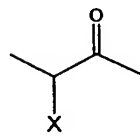
為達成上述目的，本發明之Gabapentin之衍生物主要係一種如式(I)之化合物：



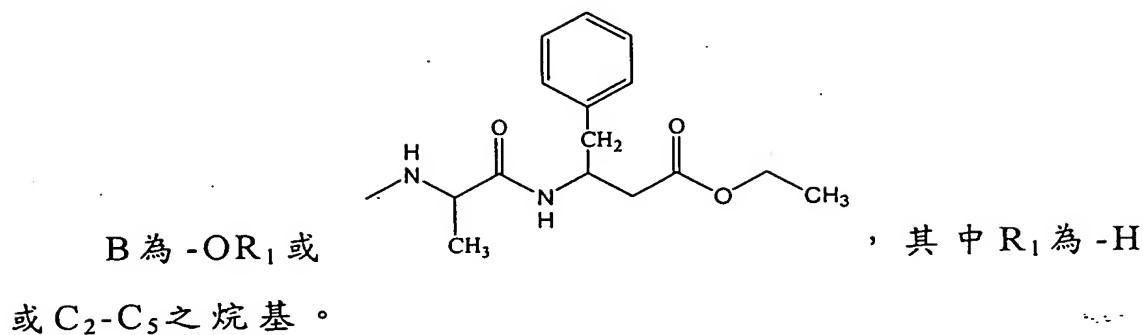
其中A為  $-R_2-N(R_3R_4)$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$  或  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{Het}$ ，  
其中Ar為有取代或未取代之苯基，m為0-4之整數，Het為有取代或未取代之4-8員雜環，n為0-4之整數；

$R_3$  及  $R_4$  分別獨立地為  $-\text{H}$ 、、或

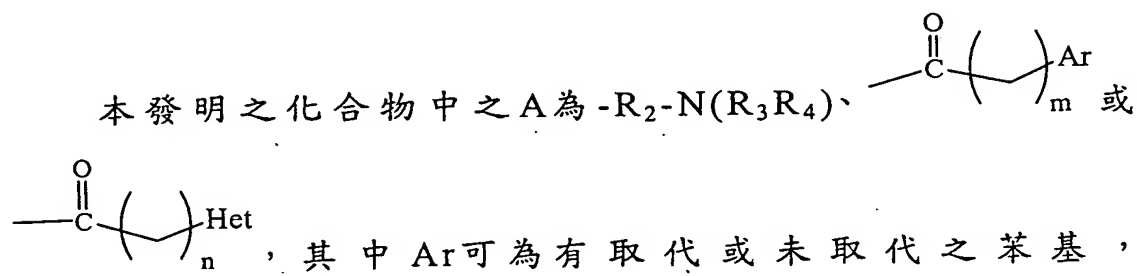


或 ，其中X為  $-(\text{CH}_2)_y\text{Ar}'$ 、 $-\text{R}_6$ 、或  $-(\text{CH}_2)_z\text{Het}'$ ，其中Ar'為有取代或未取代之苯基，y為0-2之整數， $\text{R}_6$ 為有取代或未取代之

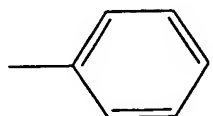
C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>之直鏈或具側鏈烷基，z為0-2之整數，Het'為6至12員雜環；



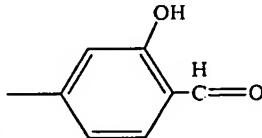
而本發明則以一種或多種特定非天然胺基酸及Gabapentin鍵結合成一新化合物，據以修正原藥Gabapentin之親脂性質，此新化合物經caco-2 cell model試驗，最佳例子比原藥物之穿透率高十幾倍以上，因而可增加人體口服生體可用率，此為新穎之藥物設計概念之具體實現。



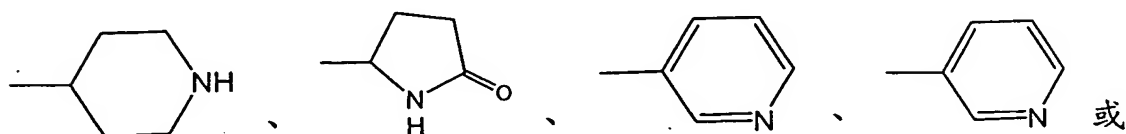
較佳為

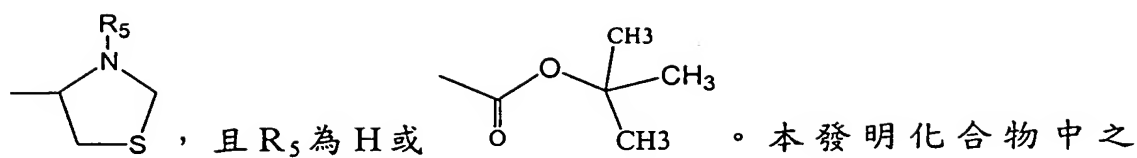


或

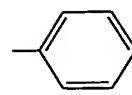


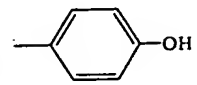
。本發明之化合物中之Het為有取代或未取代之4-8員雜環，較佳為

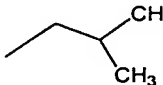
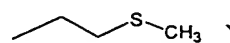


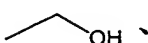
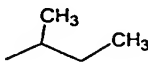
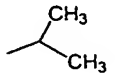


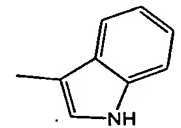
X 較佳為  $-(CH_2)_y-Ar'$ 、 $-R_6$ 、或  $-(CH_2)_z-Het'$ ，其

中  $Ar'$  可為有取代或未取代之苯基，較佳為 

或 ； $R_6$  可為有取代或未取代之  $C_1-C_{10}$  之直

鏈或具側鏈烷基，較佳為 、、

、 $-CH_3$ 、、或 ； $Het'$  可為 6 至 12 員

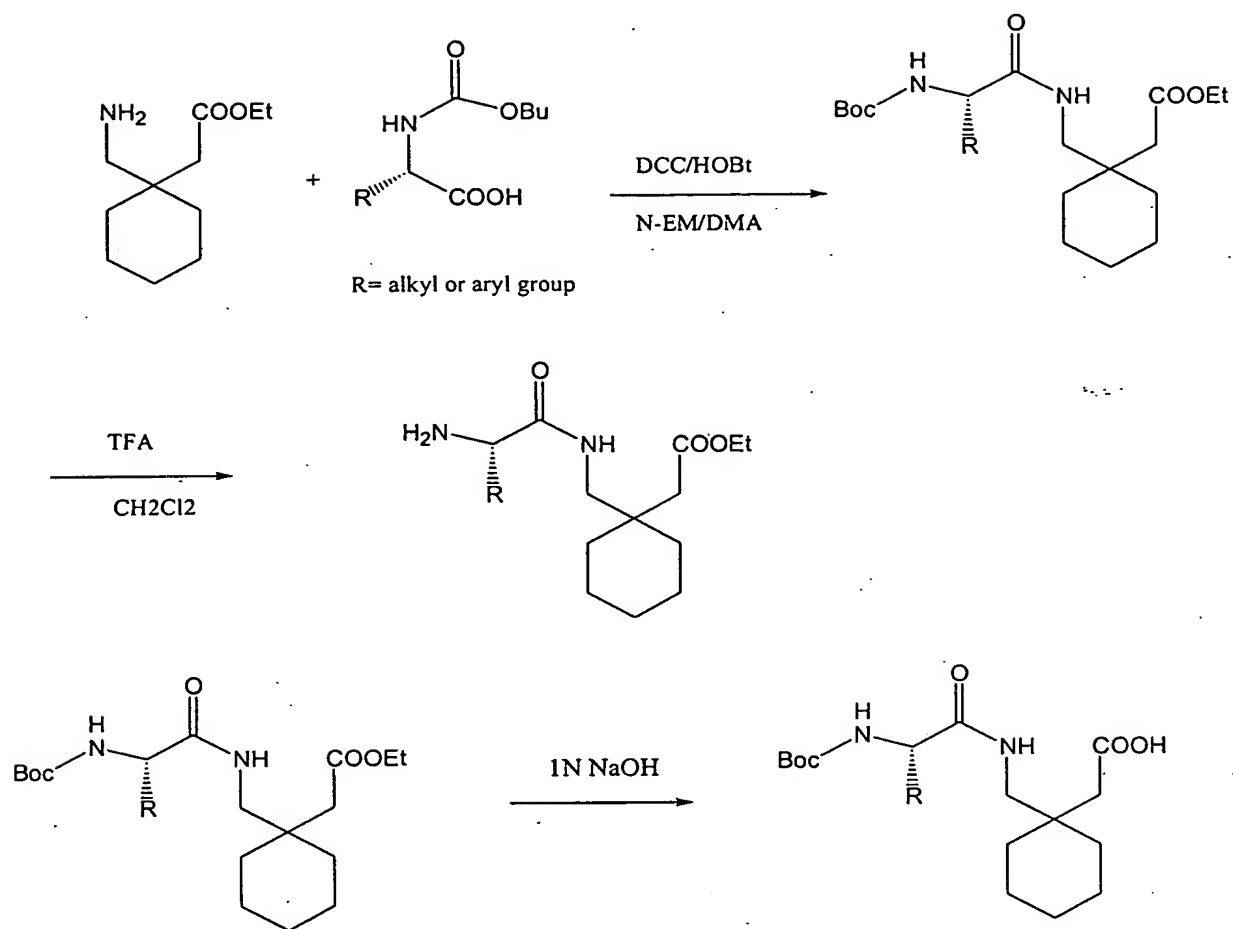
雜環，且較佳為 。

#### 四、實施方式

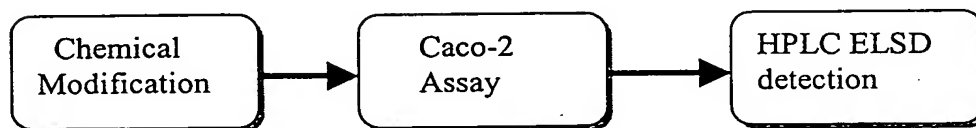
為能讓 貴審查委員能更瞭解本發明之技術內容，特舉三十八較佳具體實施例說明如下。

本發明中各實施例所使用之製備方法主要係依照下列 scheme 1 中所展示之合成路徑製備。

Scheme 1



腸道吸收 in vitro 模式之建立，經由 in vitro 活性篩選，如下流程：



期能篩選出 Gabapentin 衍生物。

在 In vitro 腸吸收常用之活性篩選模式有：(1) Carcinoms(Caco-2) (2) Ussing Chamber (3) Everted Gut

Sac。探討此3種藥物活性篩選模式，若分析其特性，各有優劣。但若就細胞的來源來自人體，Cell Line可以穩定取得，和細胞代謝的特性相似於人體小腸而言，Caco-2不失為在研究腸道吸收方面之優良工具。因此在比較 Gabapentin與 Gabapentin 衍生物 in vitro 穿透率而言，仍以Caco-2系統為模式為主，請參見圖1，此為本發明所使用之Caco-2系統實驗示意圖。

其研究的方向有：Caco-2細胞的活化，Caco-2單層細胞的培養，電阻值的測定，時間對Gabapentin穿透性的影響，Gabapentin與Gabapentin衍生物穿透性之比較。而在建立Caco-2 monolayer時，則使用原始細胞株為人類結腸腺癌細胞(Caco-2)作cell line，其資料如表2所示。

將Caco-2細胞適當的活化後，以約  $1 \times 10^5$  個之接種量，於37℃下接種至transwell上，經由37℃，5% CO<sub>2</sub>且3-4天更換新鮮培養基的條件下進行培養，至21天後可得Caco-2單層細胞。並以組織切片方式與電阻值的測定確認Caco-2單層細胞的完整性。

#### 實施例一、NBoc-D-Leu.GBP.OH之製備

實施例中所使用之化學藥品與溶劑為商業上可購置之Aldrich<sup>®</sup>，Lancaster<sup>®</sup>，或TEDIA<sup>®</sup>之試藥級產品使用前未經特別純化，(1-Aminomethyl- cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester(GBPOEt)為自行合成。

NBoc-D-Leu.GBP.OH 之 IUPAC 化學命名為  
{1-[(2*R*-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-methyl-pentanoylamino)-methyl]-cyclohexyl}-acetic acid。

將 2*R*-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-methyl-pentanoic acid(BocN-D-LeuOH) 0.8 克(3.4mmol)，(1-Aminomethyl-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester(GBPOEt)0.8 克(3.41mmol)混合，接著加入 THF( 6 mL)，DMA( 2 mL)溶解，再加入 N-ethylmorpholine(N-EM) 460 $\mu$ L(3.74mmol)，1-hydroxybenzotriazole hydrate(HOBT)0.52 克(3.74mmol)。待完全溶解後，溶液降至 0 $^{\circ}$ C，再加入 1,3-dicyclohexylcarbodiimide(DCC) 0.76 克(3.74mmol)，攪拌 1 小時，回溫至 25-27 $^{\circ}$ C，再攪拌 10-15 小時。接著過濾固體，濾液以 ethyl acetate 25 mL 稀釋，再依序各以 10mL 飽和 NaHCO<sub>3</sub>，10% citric acid，飽和 NaHCO<sub>3</sub> 清洗一次，有機層經乾燥、過濾、濃縮除去溶劑得到粗產物，將粗產物以 alumina oxide 進行層析過濾以 ethyl acetate/hexane 2:1 為沖提溶劑，得到黏稠液體產物 0.69 克(產率 49.3%)。其中 <sup>1</sup>HNMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$  0.94 (d, J=5.29 Hz, 6H), 1.30(t, J=7.12 Hz, 3H), 1.21-1.72(m, 15H, cyclohexyl, Leucine-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-), 1.43(9H, t-butyl), 2.29(s, 2H), 3.25-3.31(m, 2H), 4.06-4.20(m, 4H), 4.96(br d, J=7.80 Hz, 2H), 6.85(br s, 2H)。

接著將 0.69g {1-[(2-*tert*-Butoxycarbonylamino-4-methyl-pentanoylamino)-methyl]-cyclohexyl}-acetic acid ethyl ester 與 10ml MeOH 加入於 50ml 反應瓶中，再加入 2N



NaOH 2.5ml，加熱到60℃共1小時；待冷卻後以3N HCl中和調整pH值約7.0，接著減壓濃縮到接近黏稠狀，再加入10ml H<sub>2</sub>O並以3N HCl調整PH值~1.0，加入10 ml ethyl acetate萃取二次，再以10ml 飽和鹽水清洗有機層，無水硫酸鎂乾燥、過濾、濃縮得0.52g(產率80.8%)產物。其中<sup>1</sup>HNMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ 0.94 (d, J=5.26 Hz, 6H), 1.32-1.92(m, 15H, cyclohexyl, Leucine-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-), 1.44(9H, t-butyl), 2.17(s, 2H), 3.30(s, 2H), 4.96(br m, 1H), 7.29-7.34(br m, 2H)。

#### 實施例二、(NH<sub>2</sub>GBP-GBPOEt)之製備

NH<sub>2</sub>GBP-GBPOEt 之 IUPAC 命名為 (1-{[2-(1-Aminomethyl-cyclohexyl)-acetylamino]-methyl}-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester。

將 [1-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-cyclohexyl]-acetic acid (BocN-GBPOH)1.60 (5.9mmol)，以及 (1-Aminomethyl-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester(GBPOEt)1.39 克 (5.9mmol) 混合後，接著加入 THF( 8.0 mL)，DMA( 4.0 mL) 溶解，再加入 N-ethylmorpholine(820μL，6.49mmol)，1-hydroxybenzotriazole hydrate(HOBT)0.80克(6.49mmol) 完全溶解後，溶液降至 0-5℃；接著加入 1,3-dicyclohexylcarbodiimide(DCC)1.33克(6.49mmol)，攪拌1小時，回溫至25-27℃後再攪拌18 小時。接著過濾固體，濾液以 ethyl acetate 25 mL 稀釋，再依序各以15mL飽

和  $\text{NaHCO}_3$ ，10% citric acid，飽和  $\text{NaHCO}_3$  清洗一次，有機層經乾燥、過濾、濃縮除去溶劑得到粗產物。將粗產物以鹼性 alumina oxide 進行層析過濾，以 ethyl acetate/hexane 1:3 為沖提溶劑，得到白色黏稠液體產物 [1-({2-[1-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-cyclohexyl]-acetylamino}-methyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester 2.06 克。其中  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (t,  $J=7.10$  Hz, 3H), 1.25-1.82 (m, 20H, cyclohexyl), 1.43 (9H, *t*-butyl), 2.15 (s, 2H), , 2.32 (s, 2H), 3.13 (d,  $J=6.80$  Hz, 2H), 3.30 (d,  $J=6.20$  Hz, 2H) 4.08-4.20 (m, 2H), 5.46-5.52 (br m, 1H), 7.02 (br s, 1H)。

接著將 2.06 g 之 [1-({2-[1-(*tert*-Butoxycarbonylamino-methyl)-cyclohexyl]-acetylamino}-methyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester (產率 77.1%) 與 13 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  加入 50 ml 反應瓶中，在  $25^\circ\text{C}$  下加入 trifluoroacetic acid 2.5 ml，並在  $25-28^\circ\text{C}$  攪拌 3 小時，然後減壓濃縮到接近黏稠狀，再加入 20 ml ethyl acetate 稀釋。加入 10 ml 飽和  $\text{NaHCO}_3$  萃取二次，再以 10 ml 飽和鹽水清洗有機層，接著以無水硫酸鎂乾燥、過濾、濃縮得黏稠狀最終產物 1.6 g (產率 99%)。其中  $^1\text{H NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26 (t,  $J=7.10$  Hz, 3H), 1.25-1.72 (m, 20H, cyclohexyl x2), 2.32 (s, 2H), , 2.45 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 3.26 (d,  $J=6.00$  Hz, 2H), 4.14- (q,  $J=7.10$  Hz, 2H), 6.8 (br s, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H)。

實施例三至三十八

實施例三至三十八係以相類似之方法，製備如表1中之各產物。

針對實施例一至三十八之產物所做之細胞穿透率實驗結果，亦列於表1之中。

表1 各實施例之產物以及細胞穿透率實驗結果

實施例編號	樣品名稱以及IUPAC命名	MW.	分析方法	Caco-2 cell 平均 總穿 透率 4h(%)	gbp-pr odrug/ gbp穿 透率 倍數
對照例一	GBP.HCl	171+ 36.45	ELSD	1.1	1
實施例一	NBoc-D-Leu.GBP.OH {1-[(2-tert-Butoxycarbonylamino-4-methylpentanoylamino)-methyl]-cyclohexyl}-acetic acid	384	ELSD	29	26.4
實施例二	NH <sub>2</sub> GBP-GBPOEt(1-{[2-(1-Aminomethyl-cyclohexyl)-acetylaminomethyl]-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester	352	ELSD	10.25	9.3
實施例三	NBoc-D-PhG.GBP.OH {1-[(2-tert-Butoxycarbonylamino-2-phenylacetylaminomethyl)-cyclohexyl]-acetic acid	404	ELSD	3.1	2.8
實施例四	NBoc-D-Phe.GBP.OH {1-[(2-tert-Butoxycarbonylamino-3-phenylpropionylaminomethyl)-cyclohexyl]-acet	418	ELSD	10	9.1

	<i>ic acid</i>				
實施例五	NBoc-D-Met.GBP.OH <i>{1-[(2-tert-Butoxycarbonylamino-4-methylsulfanyl-butyrylamino)-methyl]-cyclohexyl}-acetic acid</i>	402	ELSD	26	23.6
實施例六	NBoc.GBP.GBP.OH <i>[1-({2-[1-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-cyclohexyl]-acetylaminomethyl)-cyclohexyl]-acetic acid</i>	424	ELSD	27	24.5
實施例七	NH <sub>2</sub> .INP.GBP.OEt <i>(1-{[(Piperidine-4-carbonyl)-amino]-methyl}-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester</i>	310	ELSD	1	0.9
實施例八	Tol-NHGBP.OEt <i>[1-(Benzoylamino-methyl)-cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester</i>	317	ELSD	21.4	19.5
實施例九	NH <sub>2</sub> -ACHC.GBP.OEt <i>(1-{[(1-Amino-cyclohexanecarbonyl)-amino]-methyl}-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester</i>	324	ELSD	10.4	9.5
實施例十	NBocD-Ser-GBPOH <i>{1-[(2-tert-Butoxycarbonylamino-3-hydroxy-propionylamino)-methyl]-cyclohexyl}-acetic acid</i>	358	ELSD	20.7	18.8
實施例十一	NH <sub>2</sub> .D-Ala-GBPOEt <i>{1-[(2-Amino-propionylamino)-methyl]-cyclohexyl}-acetic acid ethyl ester</i>	270	ELSD	17.6	16.0

實施例十二	NH <sub>2</sub> .GBP-D-Ala-L-PheOEt 2-{2-[2-(1-Aminomethyl-cyclohexyl)-acetyl-amino]-propionylamino}-3-phenyl-propionic acid ethyl ester	417	ELSD	2.83	2.6
實施例十三	NH <sub>2</sub> D-Leu-GBPOEt {1-[(2-Amino-4-methyl-pentanoylamino)-methyl]-cyclohexyl}-acetic acid ethyl ester	312	ELSD	12.37	11.2
實施例十四	NH <sub>2</sub> D-Ser-GBPOEt {1-[(2-Amino-3-hydroxy-propionylamino)-methyl]-cyclohexyl}-acetic acid ethyl ester	292	ELSD	10.95	10.0
實施例十五	NBocD-Phe-GBPOH {1-[(2-tert-Butoxycarbonylamino-3-phenyl-propionylamino)-methyl]-cyclohexyl}-acetic acid	418	ELSD	0.93	0.8
實施例十六	NH <sub>2</sub> D-Phe-GBPOEt {1-[(2-Amino-3-phenyl-propionylamino)-methyl]-cyclohexyl}-acetic acid ethyl ester	346	ELSD	10.30	9.4
實施例十七	NH <sub>2</sub> L-Ile-GBPOEt {1-[(2-Amino-3-methyl-pentanoylamino)-methyl]-cyclohexyl}-acetic acid ethyl ester	312	ELSD	9.47	8.6
實施例十八	NH <sub>2</sub> -2-MePhe-GBPOEt {1-[(2-Aminomethyl-benzoylamino)-methyl]-cyclohexyl}-acetic acid ethyl ester	360	ELSD	2.13	1.9

實施例十九	NH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -4-Cyhexyl-G BPOEt (1-{{(4-Aminomethyl- cyclohexanecarbonyl)- amino}-methyl}-cycl ohexyl)-acetic acid ethyl ester	338	ELSD	11.14	10.1
實施例二十	NH <sub>2</sub> GBP.D-Leu-GBP OEt [1-({2-[2-(1-Aminom ethyl-cyclohexyl)-ace tylamino]-4-methyl-p entanoylamino}-meth yl)-cyclohexyl]-aceti c acid ethyl ester	465	ELSD	12.22	11.1
實施例二十一	NH <sub>2</sub> GBP.D-Phg-GBP OEt [1-({2-[2-(1-Aminom ethyl-cyclohexyl)-ace tylamino]-2-phenyl-a cetylamino}-methyl)- cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester	485	ELSD	8.58	7.8
實施例二十二	NH <sub>2</sub> GBP.D-Phe-GBP OEt [1-({2-[2-(1-Aminom ethyl-cyclohexyl)-ace tylamino]-3-phenyl-p ropionylamino}-meth yl)-cyclohexyl]-aceti c acid ethyl ester	499	ELSD	9.26	8.4
實施例二十三	NH <sub>2</sub> GBP.L-Pro-GBP OEt {1-[(1-[2-(1-Amino methyl-cyclohexyl)-a cetyl]-pyrrolidine-2- carbonyl)-amino]-met hyl}-cyclohexyl}-acet ic acid	449	ELSD	10.73	9.8
實施例二十四	(3-OMe4OH)Ph-GBP OEt{1-[(4-Hydroxy-3 -methoxy-benzoylami no)-methyl]-cyclohex yl}-acetic acid ethyl	349	ELSD	13.59	12.4

	<i>ester</i>				
實施例二十五	Pydone-GBPOEt(1- <i>[(5-Oxo-pyrrolidine-2-carbonyl)-amino]-methyl</i> }-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester	310	ELSD	5.68	5.2
實施例二十六	NH <sub>2</sub> D-Met-GBPOEt{1- <i>[(2-Amino-4-methylsulfanyl-butyrylamino)-methyl]</i> -cyclohexyl}-acetic acid ethyl ester	330	ELSD	9.02	8.2
實施例二十七	3pyridine-GBPOEt(1- <i>[(Pyridine-3-carbonyl)-amino]-methyl</i> }-cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester	304	ELSD	9.39	8.5
實施例二十八	NH <sub>2</sub> D-Ala-GBPOEt{1- <i>[(2-Amino-propionylamino)-methyl]</i> -cyclohexyl}-acetic acid ethyl ester	270	ELSD	8.11	7.4
實施例二十九	NH <sub>2</sub> D-Val-GBPOEt{1- <i>[(2-Amino-3-methyl-butyrylamino)-methyl]</i> -cyclohexyl}-acetic acid ethyl ester	298	ELSD	8.73	7.9
實施例三十	NH <sub>2</sub> L-Phg-GBPOEt{1- <i>[(2-Amino-2-phenyl-acetylamino)-methyl]</i> -cyclohexyl}-acetic acid ethyl ester	332	ELSD	11.87	10.8
實施例三十一	NH <sub>2</sub> D-hPhe-GBPOEt{1- <i>[(2-Amino-4-phenyl-butyrylamino)-methyl]</i> -cyclohexyl}-acetic acid ethyl ester	358	ELSD	12.30	11.2

實施例三十二	NH <sub>2</sub> L-hPhe-GBPOEt{ 1-[(2-Amino-4-phenyl- butyrylamino)-methyl]- cyclohexyl}-acetic acid ethyl ester	358	ELSD	1.76	1.6
實施例三十三	NH <sub>2</sub> D-Try-GBPOEt (1-{[2-Amino-2-(1H-i ndol-2-yl)-acetylamin o]-methyl}-cyclohexy l)-acetic acid ethyl ester	385	ELSD	9.97	9.1
實施例三十四	NH <sub>2</sub> L-Thz-GBPOEt(1 -{[(Thiazolidine-4-ca rbonyl)-amino]-methyl}- cyclohexyl)-acetic acid ethyl ester	314	ELSD	4.50	4.1
實施例三十五	NH <sub>2</sub> L-Tyr-GBPOEt (1-{[2-Amino-2-(4-hy droxy-phenyl)-acetyl amino]-methyl}-cyclo hexyl)-acetic acid ethyl ester	362	ELSD	10.33	9.4
實施例三十六	(3-Py)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> GBPO Et [1-({3-[(Pyridine-3-c arbonyl)-amino]-prop ionylamino}-methyl)- cyclohexyl]-acetic acid ethyl ester	375	ELSD	9.00	8.2
實施例三十七	NBocL-Thz-GBPOEt 4-[(1-Ethoxycarbonyl methyl-cyclohexylmet hyl)-carbamoyl]-thia zolidine-3-carboxylic acid tert-butyl ester	414	ELSD	6.13	5.6
實施例三十八	NBocL-Tyr-GBPOEt (1-{[2-tert-Butoxycar bonylamino-2-(4-hydr oxy-phenyl)-acetylamin o]-methyl}-cyclohe xyl)-acetic acid ethyl ester	462	ELSD	5.05	4.6

HPLC 偵測方法: Intersil ODS-3V 250\*4.6mm column,



Solvent: MeOH:H<sub>2</sub>O=10:90 to 70:30 with 0.1%NH<sub>4</sub>OAc , Flow rate= 1.0ml/min, ELSD: Evaporative Light Scattering Detector。每一衍生物實驗重複3次，4小時後取樣偵測穿透百分比，取平均值計算倍數。

表2、(CCRC60018)，人類結腸腺癌細胞株資料表

菌種中心編號	CCRC60018		
細胞株名稱	Caco-2		
細胞株來源	ATCC HTB-37		
組織來源	Colon, adenocarcinoma, human		
冷凍管容量	1ml	濃度	1.3×10 <sup>6</sup>
冷凍日期	12.31.1999	繼代數	P23
存活率	82.5%		
培養基	80% MEM (Eagle) with non-essential amino acids and Earle's BSS +20%FBS		
培養條件	37°C, 5%CO <sub>2</sub>		
冷凍培養基	90% culture medium+10% DMSO		
培養基更換	一星期2至3次		
繼代稀釋比例	1:2 to 1:3		
污染測試	Negative for bacteria, fungi and mycoplasma		

從上述的實施例結果可以發現，本發明之Gabapentin衍生物的確能增加提高細胞穿透率，亦即可提高前驅藥之生物可利用率，足見本發明確有功效。

上述實施例僅係為了方便說明而舉例而已，本發明所主張之權利範圍自應以申請專利範圍所述為準，而非僅限於上述實施例。

## 五、圖式說明

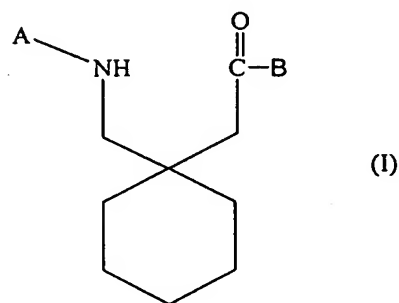
圖 1 係本發明利用 Caco-2 系統探討本發明 Gabapentin 衍生物之穿透率示意圖。

### 圖號說明

- |   |     |   |       |   |      |
|---|-----|---|-------|---|------|
| 1 | 培養格 | 2 | 外層    | 3 | 單層細胞 |
| 4 | 過濾層 | 5 | 培養格基底 |   |      |

# 拾、申請專利範圍

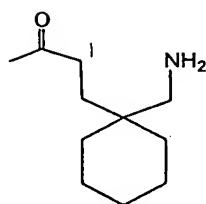
1. 一種如式(I)之化合物：



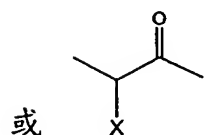
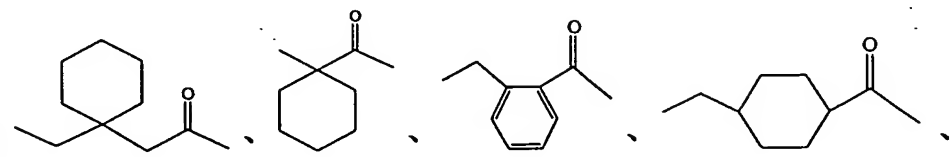
其中 A 為  $-R_2-N(R_3R_4)$  、  $-C(=O)-(CH_2)_m-Ar$  或

$-C(=O)-(CH_2)_n-Het$  , 其中 Ar 為有取代或未取代之苯基, m 為 0-4 之整數, Het 為有取代或未取代之 4-8 員雜環基, n 為 0-4 之整數;

$R_3$  及  $R_4$  分別獨立地為  $-H$  、  $-C(=O)OC(CH_3)_3$  、 或

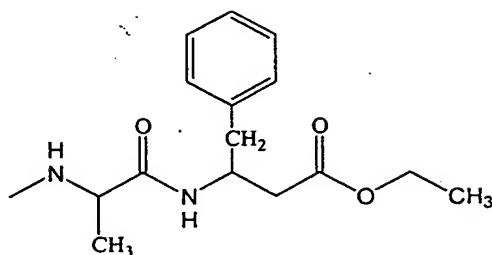


$R_2$  為



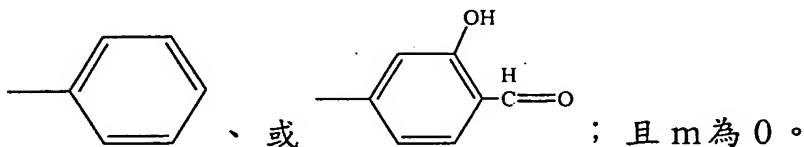
其中 X 為  $-(CH_2)_y-Ar'$  、  $-R_6$  、 或

$-(CH_2)_z-Het'$ ，其中  $Ar'$  為有取代或未取代之苯基， $y$  為 0-2 之整數， $R_6$  為有取代或未取代之  $C_1-C_{10}$  之直鏈或具側鏈烷基， $z$  為 0-2 之整數， $Het'$  為 6 至 12 員雜環基；

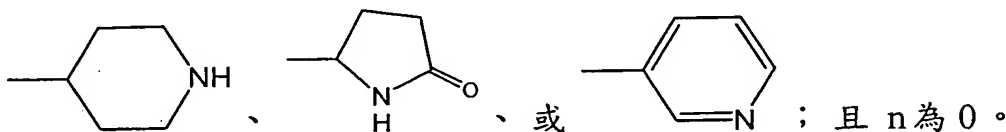


B 為  $-OR_1$  或  $-H$ ，其中  $R_1$  為  $-H$  或  $C_2-C_5$  之烷基。

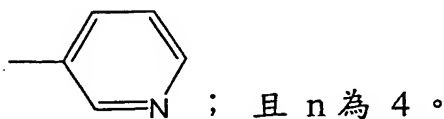
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中  $Ar$  為、



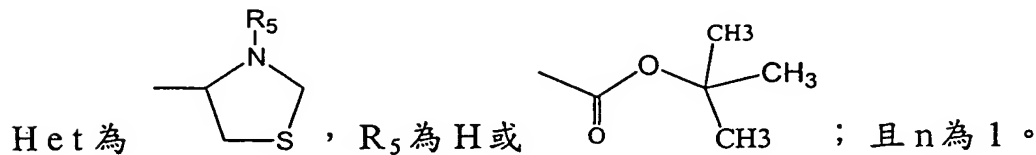
3. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中  $Het$  為



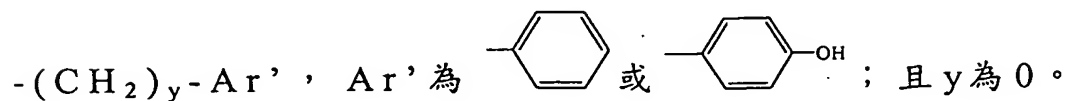
4. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中  $Het$  為



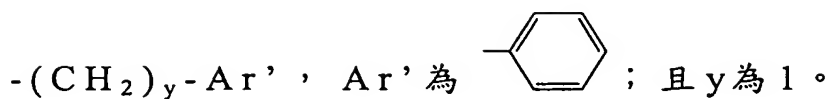
5. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物，其中



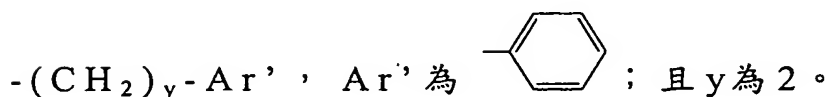
6. 如申請專利範圍第 1 項所述之化合物， $X$  為



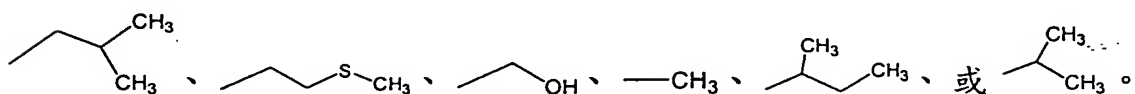
7.如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中X為



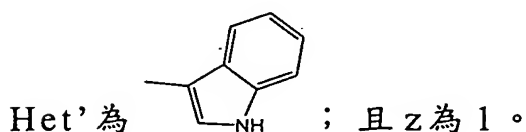
8.如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中X為



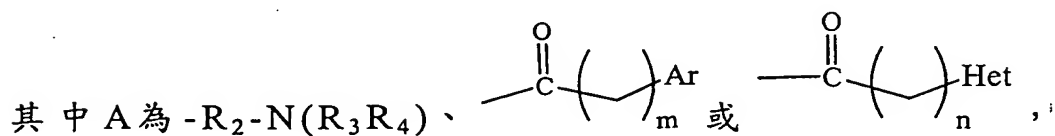
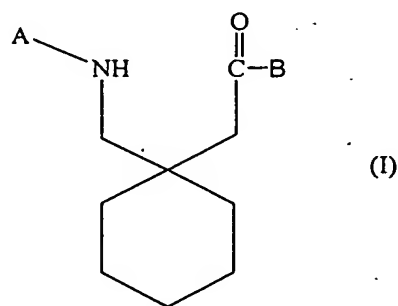
9.如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中 $\text{R}_6$ 為



10. 如申請專利範圍第1項所述之化合物，其中

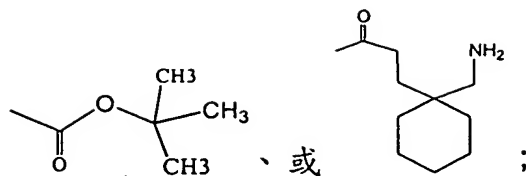


11. 一種治療癲癇症用之組成物，主要包括一種如式(I)之化合物：

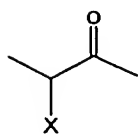
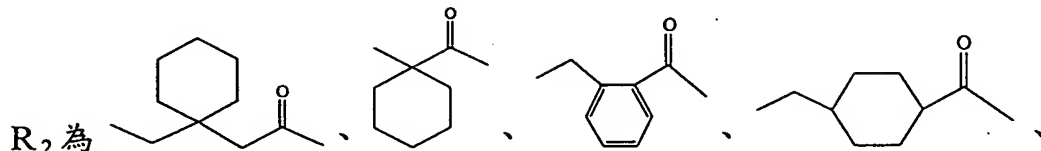


其中Ar為有取代或未取代之苯基，m為0-4之整數，Het為有取代或未取代之4-8員雜環，n為0-4之整數；

$R_3$ 及 $R_4$ 分別獨立地為-H、

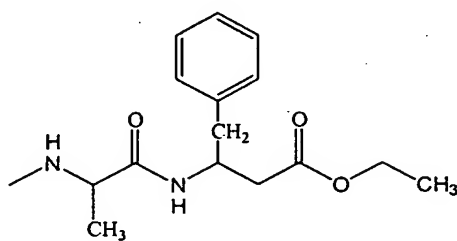


、或



或  $X$ ，其中  $X$  為  $-(CH_2)_y-Ar'$ 、 $-R_6$ 、或  $-(CH_2)_z-Het'$ ，其中  $Ar'$  為有取代或未取代之苯基， $y$  為 0-2 之整數， $R_6$  為有取代或未取代之  $C_1-C_{10}$  之直鏈或具側鏈烷基， $z$  為 0-2 之整數， $Het'$  為 6 至 12 員雜環基；

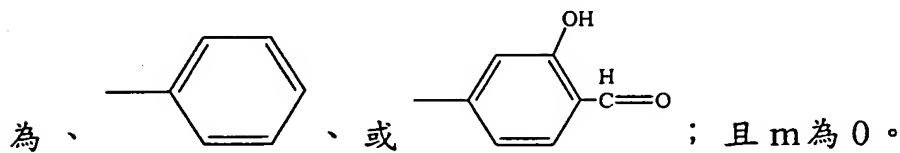
$B$  為  $-OR_1$  或



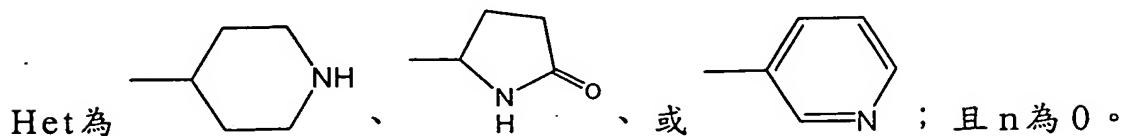
，其中  $R_1$  為 -H 或

$C_2-C_5$  之烷基。

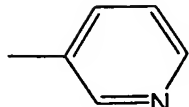
12. 如申請專利範圍第 11 項所述之組成物，其中  $Ar$



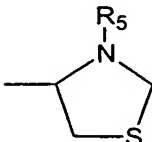
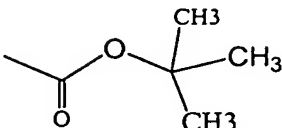
13. 如申請專利範圍第 11 項所述之組成物，其中



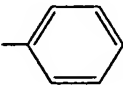
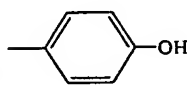
14. 如申請專利範圍第11項所述之組成物，其中

Het為  ；且 n 為 4。

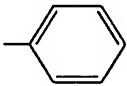
15. 如申請專利範圍第11項所述之組成物，其

中 Het 為 ，R<sub>5</sub> 為 H 或  ；且 n 為 1。

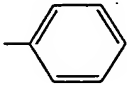
16. 如申請專利範圍第11項所述之組成物，X 為

-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-Ar'，Ar' 為  或  ；且 y 為 0。

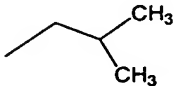

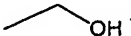

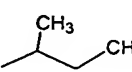
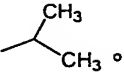
17. 如申請專利範圍第11項所述之組成物，其中 X

為 -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-Ar'，Ar' 為  ；且 y 為 1。

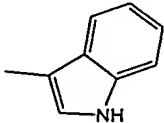
18. 如申請專利範圍第11項所述之組成物，其中 X

為 -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-Ar'，Ar' 為  ；且 y 為 2。

19. 如申請專利範圍第11項所述之組成物，其中 R<sub>6</sub>

為 、、、、、或 。

20. 如申請專利範圍第11項所述之組成物，其中

Het' 為  ；且 z 為 1。

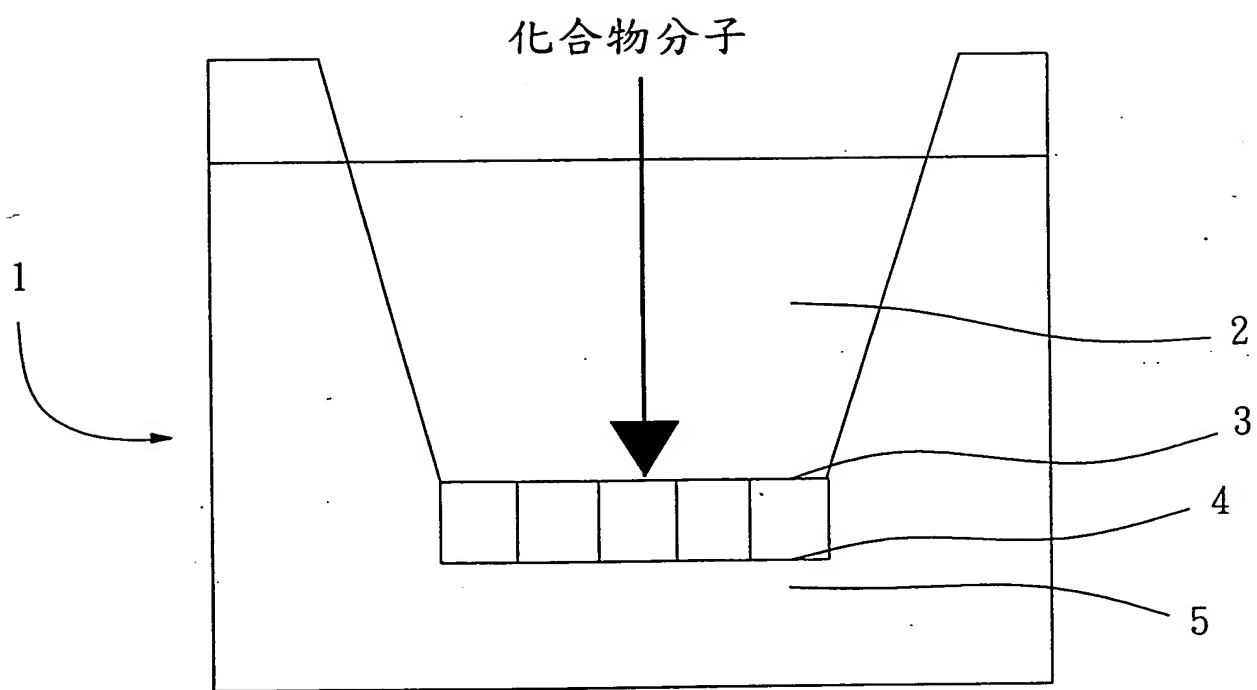


圖1